

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 25 JUIN 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*01

REQUÊTE EN DELIVRANCE 1/2

Remplir impérativement la 2ème page.

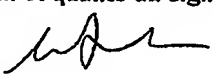

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 190600

REMISE DES PIÈCES DATE 25 JUIN 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 25 JUIN 2003 Vos références pour ce dossier (facultatif) RS 337 - ER/MM		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Monsieur André BOURGOUIN BEAUFOR IPSEN - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Industrielle 24 rue Erlanger 75781 PARIS CEDEX 16	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		N° _____ Date ____/____/____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Benzothiazole-4,7-diones et benzooxazole-4,7-diones substituées en position 5 ou 6 et leurs procédés de préparation			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)	
Prénoms			
Forme juridique		Société par Actions Simplifiée	
N° SIREN		3 . 0 . 8 . 1 . 9 . 7 . 1 . 8 . 5	
Code APE-NAF		7 . 4 . 1 . J	
Adresse	Rue	42 rue du Docteur Blanche	
	Code postal et ville	75016	PARIS
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		(33) 01 44 30 43 43	
N° de télécopie (facultatif)		(33) 01 44 30 43 21	
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES FICHIERS DATE 25 JUIN 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0307648 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		RS 337 - ER/MM	
6 MANDATAIRE			
Nom		BOURGOUIN	
Prénom		André	
Cabinet ou Société		BEAUFOR IPSEN - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Industrielle	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 11878	
Adresse	Rue	24 rue Erlanger	
	Code postal et ville	75781	PARIS CEDEX 16
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		(33) 01 44 96 10 10	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		(33) 01 44 96 13 42	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		andre.bourgouin@beaufor-ipsen.com	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i> :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)  André BOURGOUIN, Mandataire		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI  MME BLANCANEUX	

Benzothiazole-4,7-diones et benzooxazole-4,7-diones substituées en position 5 ou 6 et leurs procédés de préparation

La présente invention a pour objet certains dérivés de benzothiazole-4,7-diones et de benzooxazole-4,7-diones substituées en position 5 ou en position 6, lesquels inhibent les phosphatases Cdc25, en particulier la phosphatase Cdc25-C, et/ou la phosphatase CD45 ainsi qu'un procédé de préparation de tels dérivés et des intermédiaires de
5 synthèse utiles dans la mise en œuvre de ce procédé.

Le contrôle de la transition entre les différentes phases du cycle cellulaire durant la mitose ou de la méiose est assurée par un ensemble de protéines dont les activités enzymatiques sont associées à des états différents de phosphorylation. Ces états sont contrôlés par deux grandes classes d'enzymes : les kinases et les phosphatases.

10 La synchronisation des différentes phases du cycle cellulaire permet ainsi la réorganisation de l'architecture cellulaire à chaque cycle dans l'ensemble du monde vivant (microorganismes, levure, vertébrés, plantes). Parmi les kinases, les kinases dépendantes des cyclines (CDKs) jouent un rôle majeur dans ce contrôle du cycle cellulaire. L'activité enzymatique de ces différentes CDKs est contrôlée par deux autres
15 familles d'enzymes qui travaillent en opposition (Jesus et Ozon, *Prog. Cell Cycle Res.* (1995), 1, 215-228). La première regroupe des kinases telles que Wee1 et Mik1 qui désactivent les CDKs en phosphorylant certains acides aminés (Den Haese et coll., *Mol. Biol. Cell* (1995), 6, 371-385). La seconde regroupe des phosphatases telle que Cdc25 qui activent les CDKs en déphosphorylant des résidus tyrosine et thréonine de CDKs
20 (Gould et coll., *Science* (1990), 250, 1573-1576).

Les phosphatases sont classifiées en 3 groupes : les sérines/thréonines phosphatases (PPases), les tyrosines phosphatases (PTPases) et les phosphatases à double spécificité (DSPases). Ces phosphatases jouent un rôle important dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires.

25 En ce qui concerne les phosphatases Cdc25 humaines, 3 gènes (Cdc25-A, Cdc25-B et Cdc25-C) codent pour les protéines Cdc25. De plus, des variants issus de splicing alternatif des gènes Cdc25 ont été identifiés (cf. par exemple Baldin et coll., *Oncogene* (1997), 14, 2485-2495).

Le rôle des phosphatases Cdc25 dans l'oncogénèse est maintenant mieux connu et les mécanismes d'action de ces phosphatases sont illustrés en particulier dans les références suivantes : Galaktionov et coll., *Science* (1995), **269**, 1575-1577 ; Galaktionov et coll., *Nature* (1996), **382**, 511-517 ; et Mailand et coll., *Science* (2000), **288**, 1425-1429.

- 5 En particulier, la surexpression des différentes formes de Cdc25 est maintenant reportée dans de nombreuses séries de tumeurs humaines :
- Cancer du sein : cf. Cangi et coll., *Résumé 2984, AACR meeting San Francisco*, 2000) ;
 - Lymphomes : cf. Hernandez et coll., *Int. J. Cancer* (2000), **89**, 148-152 et Hernandez et coll., *Cancer Res.* (1998), **58**, 1762-1767 ;
 - 10 - Cancers du cou et de la tête : cf. Gasparotto et coll., *Cancer Res.* (1997), **57**, 2366-2368.

Par ailleurs, le groupe de E. Sausville rapporte une corrélation inverse entre le niveau d'expression de Cdc25-B dans un panel de 60 lignées et leurs sensibilités aux inhibiteurs de CDK, suggérant que la présence de Cdc25 puisse apporter une résistance à certains agents antitumoraux et plus particulièrement aux inhibiteurs de CDK (Hose et coll., *Proceedings of AACR*, Abstract 3571, San Francisco, 2000).

15

Parmi d'autres cibles, on recherche donc à présent des composés capables d'inhiber les phosphatases Cdc25 afin de les utiliser notamment comme agents anti-cancéreux.

- 20 Les phosphatases Cdc25 jouent également un rôle dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (cf. Zhou et coll., *Cell Mol. Life Sci.* (1999), **56**(9-10), 788-806 ; Ding et coll., *Am. J. Pathol.* (2000), **157**(6), 1983-90 ; Vincent et coll., *Neuroscience* (2001), **105**(3), 639-50) de sorte que l'on peut aussi envisager d'utiliser des composés possédant une activité d'inhibition de ces phosphatases pour
- 25 traiter ces maladies.

Un autre problème auquel s'adresse l'invention est la recherche de médicaments destinés à prévenir ou traiter le rejet de greffes d'organes ou encore à traiter des maladies auto-immunes. Dans ces désordres / maladies, l'activation non appropriée des lymphocytes et des monocytes/macrophages est impliquée. Or les médicaments

30 immunosuppresseurs connus à ce jour ont des effets secondaires qui pourraient être diminués ou modifiés par des produits ciblant spécifiquement les voies de signalisation dans les cellules hématopoïétiques qui initient et maintiennent l'inflammation.

La phosphatase CD45 joue un rôle crucial dans la transmission des signaux à partir des récepteurs sur les lymphocytes T en régulant la phosphorylation et l'activité des tyrosines kinases de la famille src, dont elle est capable de déphosphoryler les sites de régulation négative p56^{lck} et p59^{fyn}.

- 5 La phosphatase CD45 est donc une cible potentielle dans le traitement des maladies immunes. En effet, le blocage de la phosphatase CD45 par un anticorps anti-CD45 inhibe l'activation des lymphocytes T *in vitro* (Prickett et Hart, *Immunology* (1990), 69, 250-256). De même, les lymphocytes T de souris transgéniques n'exprimant pas CD45 (CD45 *knock-out mice*) ne répondent pas à la stimulation par un antigène (Trowbridge et Thomas, *Annu. Rev. Immunol.* (1994), 12, 85-116).

Par ailleurs, CD45 serait capable de déphosphoryler une sous-unité associée à Lyn, ce qui déclencherait un flux de calcium et l'activation des mastocytes. Hamaguchi et coll. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2000), 10, 2657-2660) ont montré qu'un inhibiteur de CD45 particulier (de CI₅₀ égale à 280 nM) supprimerait la libération d'histamine des mastocytes péritonéaux de rat et protégerait les souris des chocs anaphylactiques.

L'intérêt de trouver des inhibiteurs de phosphatase CD45 apparaît donc évident notamment lorsque l'on s'intéresse :

- à obtenir un effet immunosuppresseur en général, et en particulier :
 - dans le cadre du traitement de maladies auto-immunes (Zong et coll., *J. Mol. Med.* (1998), 76(8), 572-580) comme par exemple la sclérose en plaques ou l'encéphalite auto-immune (Yacyshyn et coll., *Dig. Dis. Sci.* (1996), 41(12), 2493-8) et le diabète (Shimada et coll., *J. Autoimmun.* (1996), 9(2), 263-269) ;
 - dans le cadre du traitement de rejets de greffes ;
- 25 - au traitement de l'inflammation en général, et en particulier :
 - dans le cadre du traitement des arthrites (Pelegri et coll., *Clin. Exp. Immunol.* (2001), 125(3), 470-477), des arthrites rhumatoïdes, des maladies rhumatismales, des conjonctivites (Iwamoto et coll., *Graefes Arch. Clin. Ophthalmol.* (1999), 237(5), 407-414) et des maladies pruritiques ;
 - 30 • dans le cadre du traitement des maladies inflammatoires digestives comme par exemple la maladie de Crohn (Yacyshyn et coll., *Dig. Dis. Sci.* (1996), 41(12), 2493-2498), la recto-colite hémorragique et les hépatites (Volpes et coll., *Hepatology* (1991), 13(5), 826-829) ; et

- au traitement des allergies (Pawlik et coll., *Tohoku J. Exp. Med.* (1997), **182**(1), 1-8).

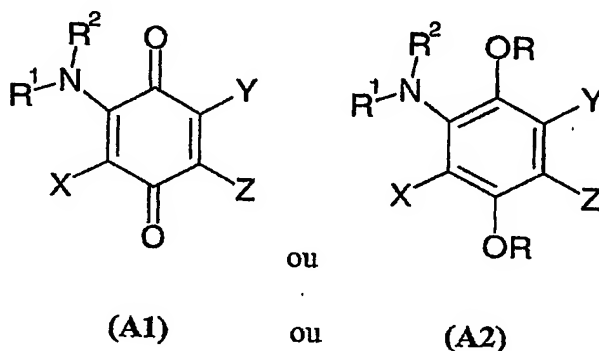
L'invention offre des inhibiteurs de phosphatases Cdc25 (en particulier de la phosphatase Cdc25-C), et/ou de la phosphatase CD 45, lesquels sont des dérivés de
5 benzothiazole-4,7-diones et de benzooxazole-4,7-diones répondant à la formule générale (I) définie ci-après. Compte tenu de ce qui précède, ces composés sont susceptibles d'être utilisés comme médicaments, en particulier dans le traitement des maladies / désordres suivants :

- 10 • l'inhibition de la prolifération tumorale seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- l'inhibition de la prolifération des cellules normales seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ;
- la prévention de l'alopecie spontanée ;
- 15 • la prévention de l'alopecie induite par des produits exogènes ;
- la prévention de l'alopecie radio-induite ;
- la prévention de l'apoptose spontanée ou induite des cellules normales ;
- la prévention de la méiose et la fécondation ;
- la prévention de la maturation des oocytes ;
- 20 • toutes les maladies / tous les désordres correspondant à des utilisations rapportées pour les inhibiteurs de CDKs, et notamment les maladies prolifératives non tumorales (par exemple : angiogénèse, psoriasis ou resténose), maladies prolifératives tumorales, parasitologie (prolifération de protozoaires), infections virales, maladies neurodégénératives, myopathies ;
- 25 • toutes les maladies / tous les désordres correspondant à des applications cliniques de la vitamine K et de ses dérivés ;
- les maladies auto-immunes comme par exemple la sclérose en plaques et l'arthrite rhumatoïde ; et
- le diabète.
- 30 Par ailleurs, les composés de la présente invention sont également, du fait de leurs propriétés d'inhibition des phosphatases Cdc25, susceptibles d'être utilisés pour inhiber

la prolifération des microorganismes, notamment des levures. L'un des avantages de ces composés consiste en leur faible toxicité sur les cellules saines.

Un certain nombre de dérivés de benzothiazole-4,7-diones et de benzooxazole-4,7-diones est déjà connu.

- 5 En particulier, le brevet GB 1 534 275 concerne des herbicides dont le principe actif est un composé répondant à l'une des formules générales



dans lesquelles :

R¹ représente notamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle ;

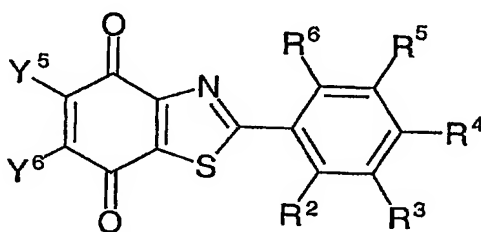
R² représente notamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ;

- 10 X représente notamment un atome halogène ou un radical alkoxy ;

Y et Z peuvent notamment représenter ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle thiazole éventuellement substitué par un radical alkyle ; et

R représente notamment un radical alkyle.

- 15 Par ailleurs, la demande de brevet PCT WO 99/32115 décrit les composés de formule générale (A3)



(A3)

dans laquelle :

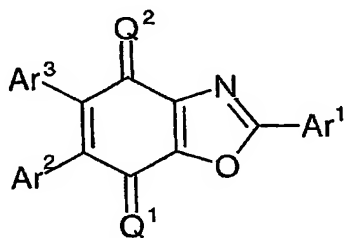
les substituants R^2 - R^6 sont choisis parmi le groupe constitué d'un atome d'hydrogène, de substituants donneurs d'électrons, de substituants attracteurs d'électrons et de substituants modulateurs d'électrons ;

- 5 et Y^5 et Y^6 sont notamment choisis parmi le groupe constitué d'un atome d'hydrogène, de substituants donneurs d'électrons, de substituants attracteurs d'électrons et de substituants modulateurs d'électrons.

- Dans la demande de brevet PCT WO 99/32115, le terme « substituant donneur d'électrons » fait référence à un groupe fonctionnel ayant tendance à donner de la densité électronique ; sont cités les substituants alkyle, alkényle et alkynyle. Toujours dans cette demande de brevet, « substituant attracteur d'électrons » fait référence à un groupe fonctionnel ayant tendance à attirer de la densité électronique ; sont cités les substituants cyano, acyle, carbonyle, fluoro, nitro, sulfonyle et trihalométhyle. Enfin, un « substituant modulateur d'électrons » est défini dans cette demande comme un groupe fonctionnel ayant tendance à moduler la densité électronique, lequel peut à la fois se attirer et donner des électrons et est donc tel qu'il puisse stabiliser un intermédiaire cationique dans une réaction de substitution électrophile aromatique ; est cité un groupe fonctionnel incluant, par exemple, des substituants amino (par exemple $-NH_2$, alkylamino ou dialkylamino), hydroxy, alkoxy ou aryle, des substituants hétérocycliques, des atomes halogènes, etc.

- Les composés de formule générale (A3) sont présentés comme des modulateurs des récepteurs de la ryanodine qui peuvent être utilisés en tant que pesticides ou en tant qu'agents thérapeutiques, par exemple dans le traitement de la défaillance cardiaque congestive, des maux de tête migraineux, de l'hypertension, de la maladie de Parkinson ou de la maladie d'Alzheimer ou dans la prévention de l'avortement prématuré.

Enfin, les dérivés de benzooxazole-4,7-diones de formule générale (A4)



(A4)

dans laquelle :

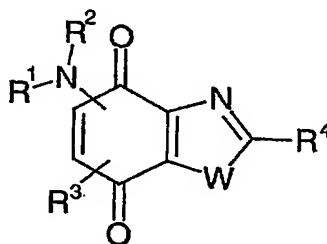
Ar¹ représente un radical aryle éventuellement substitué,

chacun de Ar² et Ar³ représente un atome d'hydrogène ou un radical aryle éventuellement substitué, et

5 chacun de Q¹ et Q² représente notamment O,

sont décrits en tant que constituants actifs de couches photosensibles de photorécepteurs.

Dans la demande de brevet PCT/FR02/04544, la demanderesse a décrit les composés répondant à la formule générale (I)



(I)

10 dans laquelle :

R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou un radical -CHR³⁵R³⁶ dans lequel R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou téralinyle, ou encore R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle,

R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR⁷-,

- CO-, -NR⁸-, -O- et -S-, R⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par
- 5 un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR⁹ et un radical NR¹⁰R¹¹, R⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R¹⁰ et R¹¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- 10 Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- R⁵ et R⁶ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -(CH₂)_n-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6,
- ou R⁵ représentant un radical alkoxycarbonyl, haloalkoxycarbonyl ou
- 15 aralkoxycarbonyl et R⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou encore R⁵ et R⁶ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹²R¹³-, -O-, -S- et -NR¹⁴-, R¹² et R¹³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un
- 20 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R¹⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- R² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;
- 25 ou encore R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹⁵R¹⁶-, -O-, -S- et -NR¹⁷-, R¹⁵ et R¹⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁷ représentant un atome d'hydrogène ou
- 30 un radical alkyle ou aralkyle ;
- R³ représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ;
- R⁴ représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH₂-COOR¹⁸, -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ ou -CH₂-NR²¹R²², ou bien R⁴ représente un radical
- 35 aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR³⁷R³⁸, ou encore R⁴ représente un radical phényle

- possédant deux substituants qui forment ensemble un radical méthylènedioxy ou éthylènedioxy,
- R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le
- 5 groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{23} et un radical $NR^{24}R^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24}
- 10 et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{26}R^{27}-$, $-O-$, $-S-$ et
- 15 $-NR^{28}-$, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- 20 R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{29} et un radical
- 25 $NR^{30}R^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30} et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{32}R^{33}-$, $-O-$, $-S-$ et
- 30 $-NR^{34}-$, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome
- 35 halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- R^{37} et R^{38} étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^{37} et R^{38} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{39}R^{40}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{41}-$, R^{39} et R^{40} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{41} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et

5 W représente O ou S ;

et les sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule générale (I) définie ci-dessus

en tant qu'inhibiteurs de phosphatases Cdc25, et en particulier des inhibiteurs de la phosphatase Cdc25-C, et/ou de la phosphatase CD 45. Lesdits composés peuvent donc
10 être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, et/ou la phosphatase CD 45.

Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 10 atomes de carbone et plus préférentiellement 1 à 8 atomes de carbone (et notamment de
15 1 à 6 atomes de carbone). Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical cycloalkyle comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique de 1 à 3 cycles condensés comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un
20 hétéroatome (O, N ou S) ; lorsqu'un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est dit substitué sans qu'il soit donné plus de précision, on entend que ledit radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est substitué de 1 à 3 fois, et de préférence de 1 à 2 fois par des radicaux différents d'un atome d'hydrogène qui, s'ils ne sont pas précisés, sont choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou alkoxy ; par ailleurs, lorsqu'il
25 n'est pas donné plus de précision, on entend par aryle un aryle carbocyclique exclusivement. Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène.

Par radicaux cycloalkylalkyle, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy et aralkyle, on entend respectivement les radicaux cycloalkylalkyle, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy et aralkyle
30 dont les radicaux alkyle, cycloalkyle et aryle ont les significations indiquées précédemment.

Lorsqu'il est indiqué qu'un radical est éventuellement substitué de 1 à 3 fois, il est de préférence éventuellement substitué de 1 à 2 fois et plus préférentiellement éventuellement substitué une fois.

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par haloalkyle, on entend notamment le radical trifluorométhyle. Par haloalkoxy, on entend notamment le radical trifluorométhoxy. Par aryle carbocyclique, on entend en particulier les radicaux phényle et naphthyle. Par aralkyle, on entend en particulier les radicaux phénylalkyle, et notamment le radical benzyle. Par système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, on entend en particulier les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclohexyle et adamantyle.

10 Par aryle hétérocyclique ou hétéroaryle, on entend en particulier les radicaux thiényle, furannyle, pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle et pyridyle. Enfin, par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

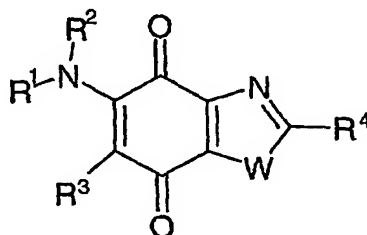
15
20

Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

25

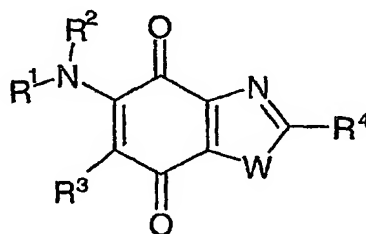
L'on peut distinguer quatre variantes pour les composés de formule générale (I) :

- selon une première variante, les composés de formule générale (I) répondent aussi à la sous-formule générale (I)₁

(I)₁

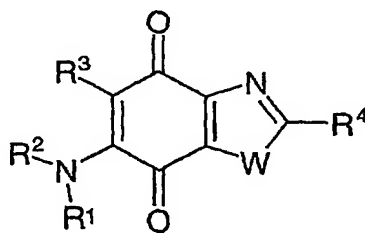
5 dans laquelle W représente S et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (I) ;

- selon une deuxième variante, les composés de formule générale (I) répondent aussi à la sous-formule générale (I)₂

(I)₂

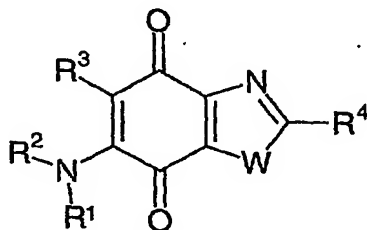
dans laquelle W représente O et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (I) ;

- 10
- selon une troisième variante, les composés de formule générale (I) répondent aussi à la sous-formule générale (I)₃

(I)₃

dans laquelle W représente S et R^1 , R^2 , R^3 et R^4 ont la même signification que dans la formule générale (I) ; et

- selon une quatrième variante, les composés de formule générale (I) répondent aussi à la sous-formule générale (I)₄



(I)₄

- 5 dans laquelle W représente O et R^1 , R^2 , R^3 et R^4 ont la même signification que dans la formule générale (I).

Les composés de formule générale (I)₁ ou (I)₂, ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront donc être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, et/ou la phosphatase CD45. De même, les composés de formule générale (I)₃ ou (I)₄, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, et/ou la phosphatase CD45.

De préférence, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R^1 représentant un radical alkyle, cycloalkyle, alkoxyalkyle, $-(CH_2)-X-Y$, $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ ou $-CHR^{35}R^{36}$;
- R^2 représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, éthyle ou benzyle ;
- 20 • R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons (de préférence de 5 à 7 chaînons, et notamment de 6 chaînons) comportant de 1 à 2 hétéroatomes (et de préférence 2 hétéroatomes), les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CH_2-$, $-O-$ et $-NR^{17}$ (et de préférence parmi les radicaux $-CH_2-$ et $-NR^{17}-$), R^{17} représentant
- 25 un radical méthyle ou benzyle ;

- R^3 représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkyle, alkoxy ou alkylthio ;
- R^4 représentant un radical alkyle, $-\text{CH}_2-\text{COOR}^{18}$ ou $-\text{CH}_2-\text{CO-NR}^{19}\text{R}^{20}$ ou $-\text{CH}_2-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ou encore un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et notamment de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$.

D'une façon générale, on préférera, pour une utilisation pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, les composés de formule générale (I) dans lesquels W représente un atome de soufre. Une autre alternative intéressante pour une utilisation pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, consistera néanmoins à utiliser les composés de formule générale (I) dans lesquels W représente un atome d'oxygène.

- Par ailleurs, le radical X représentera de préférence une liaison ou un radical alkylène linéaire comptant de 1 à 5 atomes de carbone. De préférence aussi, le radical Y représentera un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou Y représentera un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué (de préférence éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, et plus préférentiellement éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, alkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$) ou encore Y représentera un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué, ledit radical aryle hétérocyclique étant de préférence choisi parmi les radicaux aryle à 5 chaînons (et notamment parmi les radicaux imidazolyle, thiényl ou pyridinyle) et de préférence éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, et plus préférentiellement éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, alkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; R^9 représentera de préférence un atome d'hydrogène et R^{10} et R^{11} représenteront de préférence des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle. Le radical Z représentera de préférence un radical alkylène comptant de 1 à 5 atomes de carbone, et en particulier un radical $-(\text{CH}_2)_p-$ dans lequel p représente un entier de 1 à 3 (p étant de préférence égal à 1 ou 2 et plus préférentiellement égal à 1).
- De préférence également, R^5 et R^6 seront choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle, ou encore R^5 et R^6 formeront ensemble avec l'atome

d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence par 1 à 3 radicaux méthyle) ; de façon encore plus préférentielle, R^5 et R^6 seront choisis indépendamment parmi des radicaux alkyle ou alkoxy-carbonyle (et en particulier R^5 et R^6 seront chacun un radical méthyle ou *tert*-butoxycarbonyle) ou R^5 et R^6 formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence par 1 à 3 radicaux méthyle). R^{18} représentera de préférence un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou éthyle.

De plus, les radicaux R^7 , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{26} , R^{27} , R^{39} et R^{40} seront de préférence choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle et les radicaux R^8 , R^{14} , R^{17} , R^{28} et R^{41} seront de préférence choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle ou benzyle.

En outre, en ce qui concerne R^{19} et R^{20} , on préférera les cas dans lesquels R^{19} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical benzyle et R^{20} représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, ainsi que ceux dans lesquels R^{19} et R^{20} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux méthyle).

Par ailleurs, en ce qui concerne R^{21} et R^{22} , on préférera les cas dans lesquels R^{21} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical benzyle et R^{22} représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, ainsi que ceux dans lesquels R^{21} et R^{22} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués. En ce qui concerne les radicaux R^{32} , R^{33} et R^{34} correspondants, ceux-ci seront de préférence tels que R^{32} et R^{33} soient choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle et de préférence parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle (R^{32} et R^{33} représentant encore plus préférentiellement tous deux des atomes d'hydrogène) et

que R^{34} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy (R^{34} représentant de façon encore plus préférentielle un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou phényle).

- 5 De plus, en ce qui concerne R^{35} et R^{36} , on préférera les cas dans lesquels R^{35} et R^{36} forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou R^{35} et R^{36} forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi
10 les radicaux alkyle et le radical benzyle.

Par ailleurs, en ce qui concerne R^{37} et R^{38} , on préférera les cas dans lesquels R^{37} et R^{38} représentent indépendamment des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle.

- Enfin, lorsque R^4 est un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois, l'on préfère qu'il soit choisi dans le groupe consistant en des
15 radicaux aryle carbocycliques et hétérocycliques éventuellement substitués de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou $NR^{37}R^{38}$ (et en particulier de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou haloalkoxy) et le radical 2,3,4,5-tétrafluorophényle. Plus
20 préférentiellement, lorsque R^4 est un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois, R^4 sera choisi dans le groupe consistant en des radicaux aryle carbocycliques et hétérocycliques éventuellement substitués de 1 à 2 fois par des substituants choisis indépendamment un atome halogène, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou $NR^{37}R^{38}$ (et en particulier 1 à 2 fois par des
25 substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyl, alkoxy ou haloalkoxy), un radical 3,4,5-trihalophényle et le radical 2,3,4,5-tétrafluorophényle.

- Plus préférentiellement, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en
30 particulier la phosphatase Cdc25-C, incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R^1 représentant un radical alkyle, cycloalkyle, ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$;
- R^2 représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ;

- R^3 représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou le radical méthoxy ;
- R^4 représentant un radical alkyle, $-\text{CH}_2\text{-NR}^{21}\text{R}^{22}$, ou encore un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et notamment de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, ou $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$.

Encore plus préférentiellement, les composés de formule générale (I), (I)', (I)", (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ utilisés selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R^1 représentant un radical $-(\text{CH}_2)\text{-Z-NR}^5\text{R}^6$;
- R^2 représentant un atome d'hydrogène ;
- R^3 représentant un atome d'hydrogène ou un atome halogène (ledit atome halogène étant de préférence un atome de chlore ou de brome) ;
- R^4 représentant un radical alkyle ou encore un radical phényle, pyridyle, thiényl ou furannyle éventuellement substitué par 1 à 4 (de préférence 1 à 3) atomes halogènes ou par un radical $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$.

De façon encore plus particulièrement préférée, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R^3 représentant un atome d'hydrogène ou un atome de chlore (et plus préférentiellement un atome d'hydrogène) ;
- R^4 représentant un radical alkyle ou encore un radical phényle, pyridyle, thiényl ou furannyle éventuellement substitué par 1 à 4 (de préférence 1 à 3) atomes halogènes (et en particulier R^4 représentant un radical alkyle, et de préférence un radical alkyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone, et plus préférentiellement encore un radical méthyle ou éthyle).

Selon une variante particulière de l'invention, W représente O. Dans ce cas particulier, l'on préférera que R^1 représente un radical aryle, et en particulier un radical phényle, éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy. Plus préférentiellement, toujours lorsque W représente O, l'on préférera que R^1 représente un

radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène (ledit atome halogène étant de préférence un atome de fluor).

Selon un aspect particulier de l'invention, R^4 représentera un radical phényle ou un radical aryle hétérocyclique de 5 à 6 chaînons éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et de préférence de 1 à 3 fois) par des substituants choisis parmi le groupe consistant en des atomes halogènes, le radical trifluorométhyle et le radical trifluorométhoxy (et de préférence choisis parmi le groupe consistant en des atomes halogènes et le radical trifluorométhyle). En particulier, ledit aryle hétérocyclique de 5 à 6 chaînons éventuellement substitué sera un cycle pyridine, thiophène, furanne ou pyrrole éventuellement substitué.

Selon un autre aspect particulier, des composés de formule générale (I) dans laquelle W représente S, R^3 représente un atome d'hydrogène, le substituant $-NR^1R^2$ (les préférences indiquées précédemment pour R^1 et R^2 restant applicables) est attaché à la position 5 du cycle benzothiazolédione et R^4 est choisi parmi les radicaux alkyle, cycloalkylalkyl, $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ et $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ (R^4 étant de préférence alkyle ou cycloalkylalkyle et plus préférentiellement alkyle selon cet aspect particulier de l'invention) seront utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C.

De préférence, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables seront utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie choisie parmi les maladies suivantes / les désordres suivants : les maladies prolifératives tumorales, et en particulier le cancer, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes, l'alopecie radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires et les allergies.

Tout particulièrement, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter le cancer, et notamment le cancer du sein, les lymphomes, les cancers du cou et de la tête, le cancer du poumon, le cancer du colon, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.

Selon une variante particulière, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes ou l'alopecie radio-induite.

Les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ pourront aussi être utilisés dans une méthode de traitement des maladies prolifératives tumorales, et en particulier du cancer, des maladies prolifératives non tumorales, des maladies neurodégénératives, des maladies parasitaires, des infections virales, de l'alopecie spontanée, de l'alopecie induite par des produits exogènes, de l'alopecie radio-induite, des maladies auto-immunes, des rejets de greffes, des maladies inflammatoires et des allergies, ladite méthode comprenant l'administration d'une dose thérapeutiquement efficace d'un composé de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ au patient ayant besoin de ce traitement.

10 Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ peuvent se présenter sous forme de solides, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

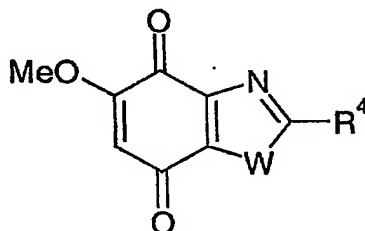
Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

25 La dose d'administration envisagée pour un composé de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Avantageusement, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ peuvent être préparés selon un procédé de préparation orienté. Ledit procédé permet de substituer soit la position 5 soit la position 6 du noyau benzothiazole-4,7-dione ou benzooxazole-4,7-dione et donc d'obtenir un composé de formule générale (I)₁ et non le composé de formule générale (I)₃ correspondant (ou *vice versa*), ou encore un composé de formule générale (I)₂ et non le composé de formule générale (I)₄ correspondant (ou *vice versa*).

L'invention concerne donc en premier lieu un procédé de préparation d'un composé de formule générale (I)₁ ou (I)₂ tel que défini précédemment dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale (A)

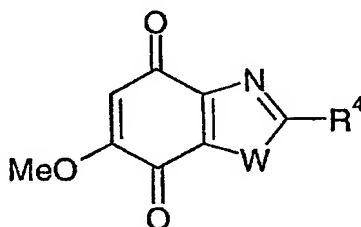


(A)

- 5 dans laquelle W représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène et R⁴ a la même signification que dans la formule générale (I)₁ ou (I)₂ avec une amine de formule générale R¹R²NH dans un solvant protique à une température de préférence comprise entre 20 °C et la température d'ébullition du solvant.

- De préférence, le solvant protique pour le procédé susmentionné sera choisi parmi
10 l'éthanol et le méthanol.

L'invention concerne donc en premier lieu un procédé de préparation d'un composé de formule générale (I)₃ ou (I)₄ tel que défini précédemment dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale (K)



(K)

- 15 dans laquelle W représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène et R⁴ a la même signification que dans la formule générale (I)₃ ou (I)₄ avec une amine de formule générale R¹R²NH dans un solvant protique à une température de préférence comprise entre 20 °C et la température d'ébullition du solvant.

De préférence, le solvant protique pour le procédé susmentionné sera choisi parmi l'éthanol et le méthanol.

5 L'invention concerne aussi, à titre de produits nouveaux, les composés de formule générale (A) dans lesquels W et R⁴ ont la signification indiquée précédemment, étant entendu toutefois que si W représente un atome de soufre alors R⁴ n'est pas méthyle, ainsi que les sels de ces derniers.

10 L'invention concerne ainsi notamment, à titre de produits nouveaux, les composés de formule générale (A) dans lesquels W représente un atome d'oxygène (ci-après respectivement les composés de formule générale (A')), ainsi que les sels de ces derniers.

15 Elle concerne de même les composés de formule générale (A) dans lesquels W représente un atome de soufre et R⁴ a la signification indiquée précédemment mais ne représente pas méthyle (ci-après respectivement les composés de formule générale (A'')), ainsi que les sels de ces derniers. De préférence, les composés de formule générale (A'') ou leurs sels seront tels que R⁴ a la signification indiquée précédemment mais ne représente pas alkyle.

20 L'invention concerne également, à titre de produits nouveaux, les composés de formule générale (K) dans lesquels W et R⁴ ont la signification indiquée précédemment, étant entendu toutefois que si W représente un atome de soufre alors R⁴ n'est pas le groupe phényle (mais peut être un groupe phényle substitué), ainsi que les sels de ces derniers.

L'invention concerne donc notamment, à titre de produits nouveaux, les composés de formule générale (K) dans lesquels W représente un atome d'oxygène (ci-après respectivement les composés de formules générales (K')), ainsi que les sels de ces derniers.

25 Elle concerne de même les composés de formule générale (K) dans lesquels W représente un atome de soufre et R⁴ a la signification indiquée précédemment mais ne représente pas le groupe phényle (mais peut être un groupe phényle substitué), composé nommés ci-après les composés de formule générale (K''), ainsi que les sels de ces derniers. De préférence, les composés de formule générale (K'') ou leurs sels seront tels
30 que R⁴ représente un groupe phényle substitué par au moins un atome halogène ou encore tels que R⁴ représente un radical alkyle.

L'invention concerne encore les composés de formule générale (I) choisis parmi les composés suivants :

- 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

5 ainsi que les sels de ces derniers.

L'invention concerne également, à titre de médicaments, lesdits composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne de plus des compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, l'un desdits composés ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ainsi qu'au moins un excipient
10 pharmaceutiquement acceptable.

Elle a de plus pour objet l'utilisation desdits composés ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, et/ou la phosphatase CD 45. De préférence, lesdits composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables
15 seront utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie choisie parmi les maladies suivantes / les désordres suivants : les maladies prolifératives tumorales, et en particulier le cancer, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes, l'alopecie radio-induite, les
20 maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires et les allergies. Tout particulièrement, lesdits composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter le cancer, et notamment la cancer du sein, les lymphomes, les cancers du cou et de la tête, le cancer du poumon, le cancer du colon, le cancer de la prostate et le cancer du
25 pancréas.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par les procédés décrits ci-après.

Préparation des composés de formule générale (I)

Les procédés de préparation ci-après sont donnés à titre illustratif et l'homme du métier
30 pourra leur faire subir les variations qu'il juge utiles, aussi bien en ce qui concerne les réactifs que les conditions et techniques des réactions.

Selon la présente invention, les procédés ci-après peuvent être utilisés pour obtenir exclusivement un composé de formule générale (I)₁ et non le composé de formule générale (I)₃ correspondant (ou *vice versa*), ou encore un composé de formule générale (I)₂ et non le composé de formule générale (I)₄ correspondant (ou *vice versa*).

5 **A) Procédé de préparation des régioisomères de formule générale (I)₁ ou (I)₂**

D'une façon générale, les composés de formule générale (I)₁ ou (I)₂ dans lesquels R³ représente H peuvent être préparés selon la méthode illustrée dans le schéma 1 ci-après.

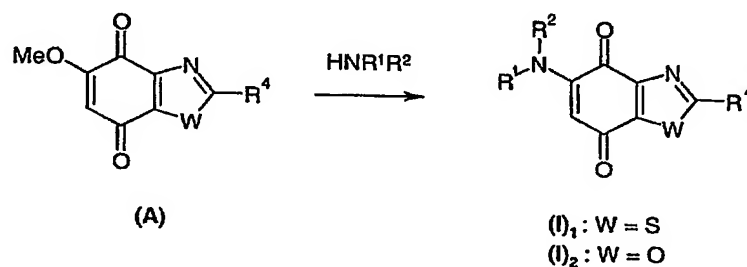


Schéma 1

10 Selon cette méthode, les composés de formule générale (I)₁ ou (I)₂, dans lesquels W, R¹, R² et R⁴ sont tels que définis ci-dessus et R³ représente H, sont obtenus par traitement des composés de formule générale (A) avec des amines de formule générale R¹R²NH dans un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température de préférence comprise entre 25 °C et la température d'ébullition du solvant (Yasuyuki Kita et coll., *J. Org. Chem.* (1996), 61, 223-227).

15 Dans le cas où l'on souhaite aussi substituer la position 6 du noyau benzothiazolédione ou benzoxazolédione (composés de formule générale (I)₁ ou (I)₂ dans lesquels R³ ≠ H), il suffit d'opérer une substitution supplémentaire en utilisant des conditions courantes pour l'homme du métier.

i) W représente un atome de soufre :

Préparation des intermédiaires de formule générale (A)

20 Lorsque W représente un atome de soufre, les intermédiaires de formule générale (A) peuvent être préparés selon le procédé représenté dans le schéma 2 ci-après.

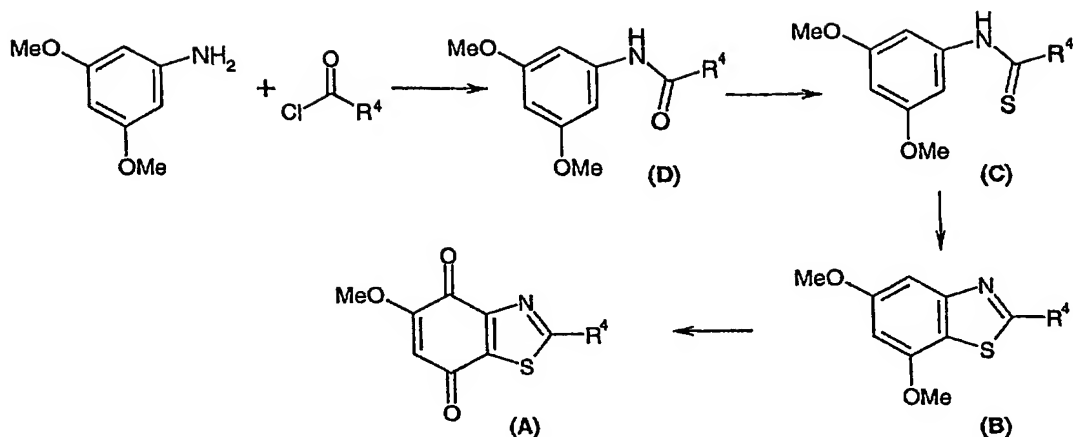


Schéma 2

Les composés de formule générale (A) dans lesquels R^4 est tel que défini ci-dessus peuvent être obtenus par déméthylation oxydative des composés de formule générale (B), par exemple par traitement par de l'oxyde de chrome (VI) dans l'acide acétique (J. M. de L. Vanderlei et coll., *Tetrahedron : Asymmetry* (1997), 8 (16), 2781-2785), ou
 5 par traitement par une solution à 50% de peroxyde d'hydrogène en présence d'acide phosphomolybdique et d'acide formique (A. S. Chida et coll., *Synth Commun* (2001), 5, 657-660), ou encore par traitement par de la dichlorodicyanoquinone (DDQ) dans un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (K. Narayanan, *Heterocycles* (1991), 10, 2005-2014) ou encore par traitement par du nitrate de cérium et d'ammonium dans un mélange équimolaire
 10 acétonitrile / eau ou acétate d'éthyle / eau sous vigoureuse agitation à température ambiante.

Le composé nitré de formule générale (B.i) peut être obtenu par traitement du composé de formule générale (B) avec du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN). Le composé de formule générale (A) peut alors être obtenu après réduction du groupement nitro par
 15 action d'hydrogène en présence de palladium sur charbon ou par action de chlorure d'étain pour obtenir l'intermédiaire de formule générale (B.ii) qui est ensuite oxydé pour donner enfin la quinone de formule générale (A) par action de nitrate de cérium et d'ammonium (cf. schéma 3 ci-après ; K. Mohri et coll., *Chem Pharm Bull*, (1998), 12, 1872-1877).

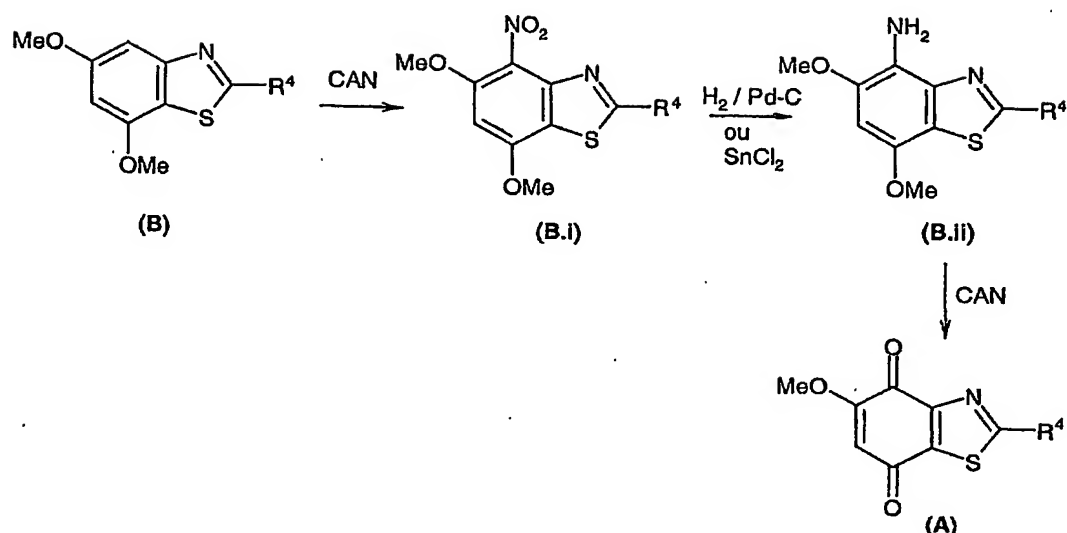


Schéma 3

Préparation des intermédiaires de formule générale (B)

Les composés de formule générale (B), dans lesquels R⁴ est tel que défini ci-dessus, peuvent être obtenus en 3 étapes (M. A. Lyon et coll., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1999), 437-442) à partir de la 3,5-diméthoxyaniline transformée successivement en amide (D) par action du chlorure d'acide correspondant selon des méthodes classiques connues de l'homme de l'art. Les amides de formule générale (D) sont ensuite transformés en thioamides de formule générale (C) par traitement par le réactif de Lawesson dans du toluène sec à une température de préférence comprise entre 80 °C et le reflux pendant une durée de préférence comprise entre 2 heures et 18 heures, ou par du pentasulfure de potassium dans le DME à une température de préférence comprise entre 85 °C et le reflux. Les thioamides de formule générale (C) sont ensuite traités par du ferricyanure de potassium en milieu aqueux en présence de soude selon la méthode de Jacobson (P. Jacobson, *Chem. Ber.* (1886), 19, 1067) pour conduire aux composés de formule générale (B).

15 **ii) W représente un atome d'oxygène :**

Préparation des intermédiaires de formule générale (A)

Lorsque W représente un atome d'oxygène, les intermédiaires de formule générale (A) peuvent être préparés selon le procédé représenté dans le schéma 4 ci-dessous.

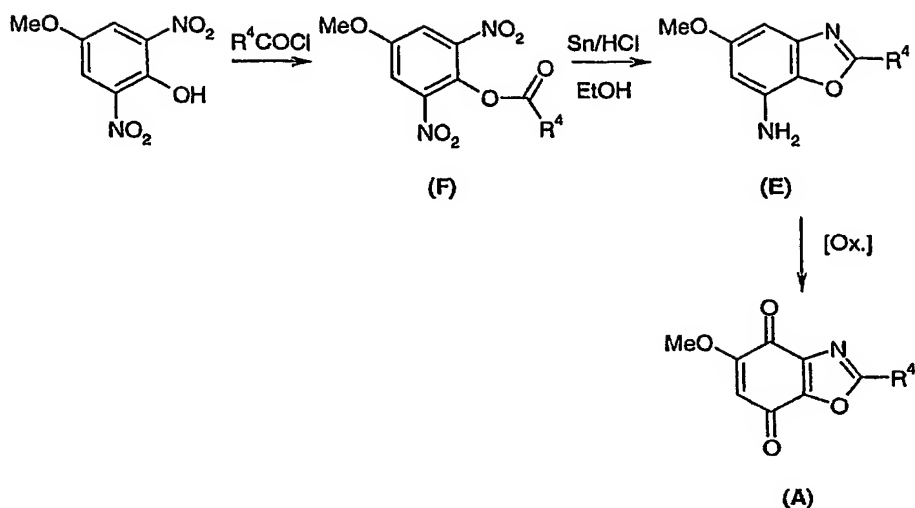


Schéma 4

Les composés de formule générale (A), dans lesquels R^4 est tel que défini ci-dessus, peuvent être obtenus en 3 étapes à partir du 4-méthoxy-2,6-dinitrophénol (décrit notamment par P. Cotelle et J.-P. Catteau, *Synth. Commun.*, 26, (1996), 4105-4112), qui une fois estérifié pour donner l'intermédiaire de formule générale (F) selon les méthodes habituelles connues de l'homme de l'art peut être soumis à l'action d'un agent réducteur dans des conditions deshydratantes (telles que, par exemple, l'étain et le chlorure d'hydrogène dans l'éthanol décrit par Y.A.M. Marghlani et al. *Pakistan J. Sci. Ind. Res.*, 23, (1980), 166-168) pour fournir un dérivé de 7-amino-5-méthoxybenzoxazole de formule générale (E). La fonction 7-amino du composé de formule générale (E) permet alors d'obtenir son oxydation pour donner le composé de formule générale (A) selon des procédés décrits précédemment.

On peut aussi envisager la préparation d'intermédiaires de formule générale (A) dans laquelle W représente un atome d'oxygène selon le procédé décrit dans le schéma 4bis ci-après.

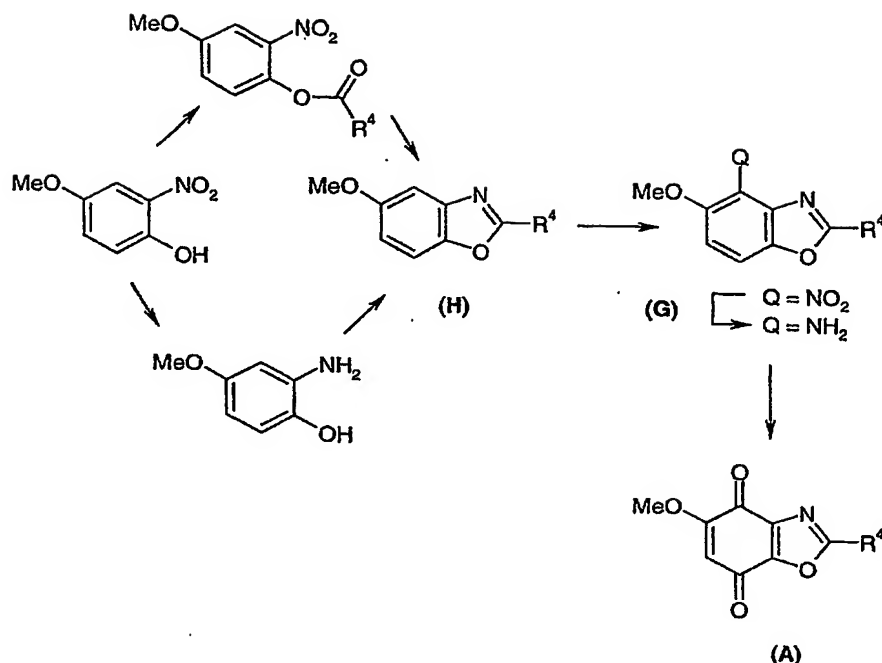


Schéma 4bis

Selon la synthèse alternative présentée dans le schéma 4bis, le 4-méthoxy-2-nitrophénol (commercial) est transformé en dérivé de 5-méthoxy-benzoxazole de formule générale (H), soit par estérification/réduction deshydratante du schéma 4, soit par réduction suivie de condensation décrit précédemment. L'intermédiaire de formule générale (H) est ensuite nitré et réduit en amine correspondante selon une méthode déjà décrite plus haut (cf. schéma 3), puis oxydé comme précédemment en quinone de formule générale (A).

B) Procédé de préparation des régioisomères de formule générale (I)₃ ou (I)₄

D'une façon générale, les composés de formule générale (I)₃ ou (I)₄ dans lesquels R³ représente H peuvent être préparés selon la méthode illustrée dans le schéma 5 ci-après.

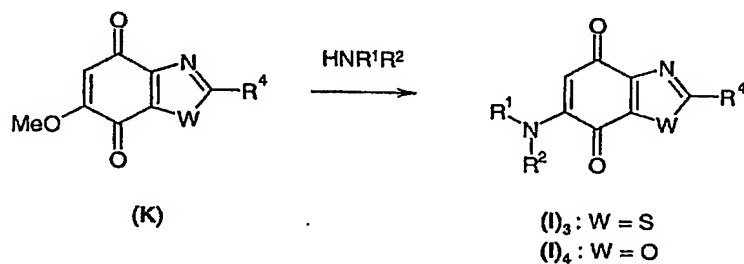


Schéma 5

Selon cette méthode, les composés de formule générale (I)₃ ou (I)₄, dans lesquels W, R¹, R² et R⁴ sont tels que définis ci-dessus et R³ représente H, sont obtenus par traitement des composés de formule générale (K) avec des amines de formule générale R¹R²NH dans un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température de préférence comprise entre 25 °C et la température d'ébullition du solvant (Yasuyuki Kita et coll., *J. Org. Chem.* (1996), 61, 223-227).

Dans le cas où l'on souhaite aussi substituer la position 6 du noyau benzothiazolédione ou benzoxazolédione (composés de formule générale (I)₃ ou (I)₄ dans lesquels R³ ≠ H), il suffit d'opérer une substitution supplémentaire en utilisant des conditions courantes pour l'homme du métier.

i) W représente un atome de soufre :

Préparation des intermédiaires de formule générale (K)

Lorsque W représente un atome de soufre, les intermédiaires de formule générale (K) peuvent être préparés selon le procédé représenté dans le schéma 6 ci-après.

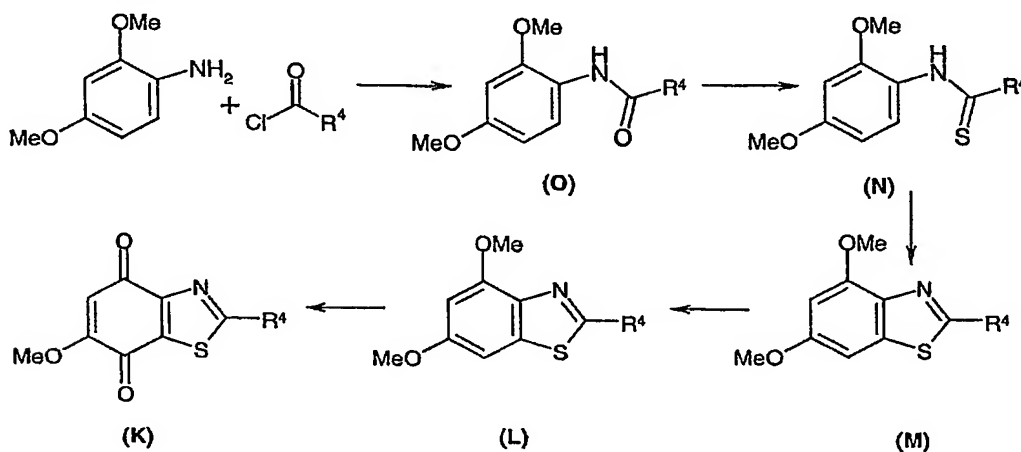


Schéma 6

Les composés de formule générale (K) dans lesquels R⁴ est tel que défini ci-dessus peuvent être obtenus selon un procédé analogue à celui décrit pour la préparation des intermédiaires de formule générale (A) (cf. schémas 2 et 3), le produit de départ étant la 2,4-diméthoxyaniline (commerciale).

ii) W représente un atome d'oxygène :

Préparation des intermédiaires de formule générale (K)

Lorsque W représente un atome d'oxygène, les intermédiaires de formule générale (K) peuvent être préparés selon le procédé représenté dans le schéma 7 ci-après.

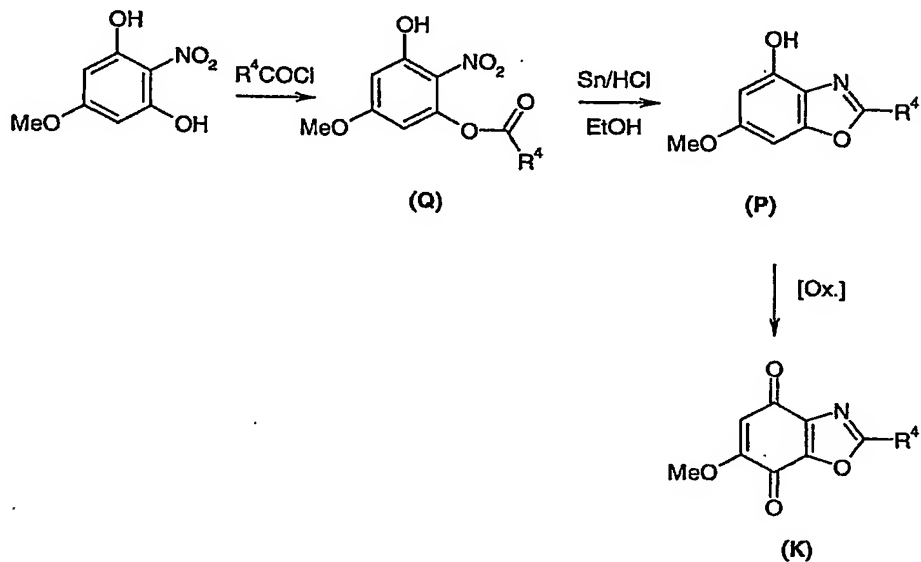


Schéma 7

- 5 La méthode présentée dans le schéma 7 est analogue à celle présentée avec le schéma 4, mais cette fois le produit de départ est le 5-méthoxy-2-nitro-résorcinol (décrit notamment par J.F. Grove et al. *J. Chem. Soc.* (1956), 1956-1963).

Alternativement, l'on peut aussi utiliser la méthode représentée dans le schéma 8 ci-après.

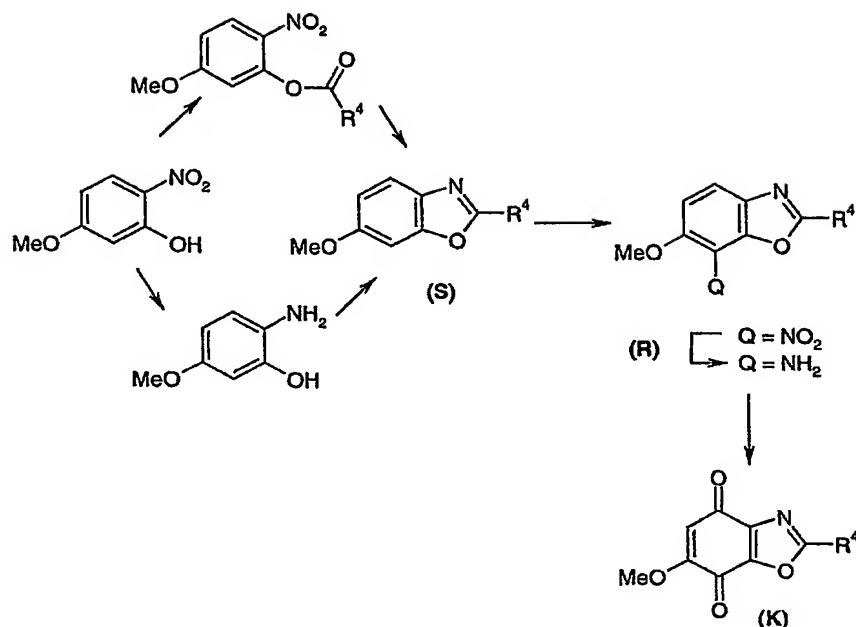


Schéma 8

Selon cette méthode, le 5-méthoxy-2-nitrophénol (commercial) est transformé en dérivé de 6-méthoxy-benzoxazole de formule générale (S), soit à l'aide d'une réaction d'estérification/réduction deshydratante telle celle présentée dans le schéma 4, soit par réduction suivie de condensation décrit précédemment. L'intermédiaire de formule générale (S) est ensuite nitré et réduit en l'amine correspondante de formule générale (R) selon le procédé présenté dans le schéma 3, puis oxydé comme précédemment en quinone de formule générale (K).

En ce qui concerne les températures auxquelles il est fait référence dans le présent texte, le terme « environ XX°C » indique que la température en question correspond à un intervalle de plus ou moins 10 °C autour de la température de XX°C, et de préférence à un intervalle de plus ou moins 5 °C autour de la température de XX°C.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES

Méthode employée pour la mesure du temps de rétention (t.r.) et du pic moléculaire (MH+)

Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention (t.r.), exprimé en minutes, déterminé par chromatographie liquide (CL), et leur pic moléculaire (MH+) déterminé par spectrométrie de masse (SM), un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source électrospray est utilisé avec une résolution de 0,8 da à 50% de vallée.

Pour les exemples ci-après, les conditions d'élution correspondant aux résultats indiqués sont les suivantes : passage d'un mélange acétonitrile-eau-acide trifluoroacétique 50-950-0,2 (A) à un mélange acétonitrile-eau 950-50 (B) par un gradient linéaire sur une période de 8,5 minutes, puis élution avec le mélange B pur pendant 10,5 minutes.

Exemple 1 : 2-(2,6-difluorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

1.1) N-(3,5-diméthoxyphényl)-2,6-difluorobenzamide :

5,5 ml (39,2 mmol ; 1,2 équivalent) de triéthylamine et 4,5 ml (35,9 mmol ; 1,1 équivalent) de chlorure de 2,6-difluorobenzoyl sont ajoutés à 5 g (32,6 mmol) de 3,5-diméthoxyaniline en solution dans 100 ml de toluène anhydre. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 70 °C pendant 1 h 30, puis, après retour à température ambiante, est lavé par 3 fois 50 ml d'eau. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu sous forme d'une poudre blanche (8,75 g ; rendement = 97 %) utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

SM-CL : MH+ = 294,11 ; t.r. = 9,93 min.

1.2) *N*-(3,5-diméthoxyphényl)-2,6-difluorobenzenecarbothioamide :

A 9,8 g (33,4 mmol) de *N*-(3,5-diméthoxyphényl)-2,6-difluorobenzamide en solution dans 150 ml de toluène anhydre sont ajoutés 20,3 g (50 mmol ; 1,5 équivalents) de réactif de Lawesson. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 120 °C pendant 8 heures, puis, après retour à température ambiante, est lavé par 3 fois 75 ml d'eau. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2) et le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile verte (10 g ; rendement = 96 %).

SM-CL : MH⁺ = 310,06 ; t.r. = 10,53 min.

1.3) 2-(2,6-difluorophényl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazole :

A 10,3 g (33,3 mmol) de *N*-(3,5-diméthoxyphényl)-2,6-difluorobenzenecarbothioamide dissous dans 150 ml d'une solution de soude à 1,5M sont ajoutés 170 ml (103 mmol ; 3 équivalents) d'une solution aqueuse fraîchement préparée de ferricyanure de potassium à 20%. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, puis le précipité beige formé est filtré, lavé par de l'eau et séché (6,8 g ; rendement = 66%). Les eaux-mères peuvent être extraites par 3 fois 75 ml de dichlorométhane, puis les phases organiques lavées par une solution saturée en chlorure de sodium. Après concentration sous pression réduite, le résidu obtenu peut être purifié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane : 1/3) pour fournir 2 g supplémentaires de produit attendu (rendement global = 86%). Point de fusion : 136-138°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,65 (m, 1H, H arom.) ; 7,36-7,31 (m, 3H, H arom.) ; 6,75 (m, 1H, H arom.) ; 3,96 (s, 3H, CH₃) ; 3,87 (s, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 308,12 ; t.r. = 11,48 min.

1.4) 2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

1.4.1) 2-(2,6-difluorophényl)-5,7-diméthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole :

A 3 g (9,76 mmol) de 2-(2,6-difluorophényl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazole en solution dans 75 ml d'acétate d'éthyle, est ajoutée goutte à goutte une solution de 16 g (29,3 mmol ; 3 équivalents) de nitrate de cérium et d'ammonium dans 40 ml d'eau. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures à température ambiante, puis lavé par 3 fois 20 ml d'eau. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est

purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane : 3/7). Deux fractions sont séparées :

0,3 g (rendement = 10%) de 2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione sont obtenus sous forme de poudre jaune.

5 SM-CL : MH+ = 308,08 ; t.r. = 10 min.

1,5 g de 2-(2,6-difluorophényl)-5,7-diméthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole (rendement de 45%) sont obtenus sous forme de poudre orangée.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,72 (m, 1H, H arom.) ; 7,38 (m, 2H, H arom.) ; 7,11 (m, 1H, H arom.) ; 4,12 (s, 3H, CH₃) ; 4,07 (s, 3H, CH₃).

10 SM-CL : MH+ = 353,05 ; t.r. = 11,30 min.

1.4.2) 2-(2,6-difluorophényl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazol-4-amine :

230 mg (0,65 mmol) d'intermédiaire 1.4.1 mis en solution dans 15 ml d'acide chlorhydrique concentré sont mis en réaction avec 0,5 g (2,2 mmol ; 3,4 équivalents) de chlorure d'étain dihydraté dans 5 ml d'eau. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures à 50°C, puis après retour à température ambiante, est versé sur de la glace avant de le neutraliser avec une solution 5M de soude. Le produit est ensuite extrait par 3 fois 15 ml de dichlorométhane, les phases organiques sont réunies, lavées par une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis, après concentration sous pression réduite, le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune. Il sera utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,67 (m, 1H, H arom.) ; 7,34 (m, 2H, H arom.) ; 6,92 (s, 1H, H arom.) ; 3,91 (s, 3H, CH₃) ; 3,90 (s, 3H, CH₃).

SM-CL : MH+ = 323,10 ; t.r. = 9,86 min.

25 1.4.3) 2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

A 343 mg (1,06 mmol) de 2-(2,6-difluorophényl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazol-4-amine en solution dans 25 ml d'acétate d'éthyle est ajoutée une solution de 1,22 g de cérium ammonium nitrate (2,23 mmol, 2,1 équivalents) dans 8 ml d'eau. Le mélange réactionnel est maintenu sous vigoureuse agitation à température ambiante pendant 1 heure 30 puis la phase organique est séparée et lavée par 3 fois 20 ml d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane : 3/7) et 280 mg (rendement = 86%) de 2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione sont obtenus sous forme de poudre jaune.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,72 (m, 1H, H arom.) ; 7,39 (m, 2H, H arom.) ; 6,32 (s, 1H, CH) ; 3,88 (s, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 308,05 ; t.r. = 9,99 min.

5 1.5) 2-(2,6-difluorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

104 ml (0,95 mmol ; 1,5 équivalents) de N,N-diméthyléthylènediamine sont ajoutés à 195 mg de 2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione en solution dans 20 ml d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est agité à 70°C pendant 2 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : méthanol à 5% dans du dichlorométhane). 130 mg (rendement = 57%) de composé attendu sont obtenus sous forme d'une poudre rouge.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,72 (m, 1H, H arom.) ; 7,52 (m, 1H, NH.) ; 7,38 (m, 2H, H arom.) ; 5,60 (s, 1H, CH) ; 3,28 (m, 2H, CH₂) ; 2,53 (m, 2H, CH₂) ; 2,20 (s, 6H, 2CH₃).

15 SM-CL : MH⁺ = 364,14 ; t.r. = 7,85 min.

20 Les composés des exemples 2 à 7 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 1, les chlorures d'acyles adéquats remplaçant le chlorure de 2,6-difluorobenzoyl dans la première étape et la N-(2-aminoéthyl)pyrrolidine remplaçant la N,N-diméthyléthylènediamine dans la dernière étape pour les exemples 3, 5 et 7.

Exemple 2 : 2-(2,5-dichlorothiényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

2.1) 2,5-dichloro-N-(3,5-diméthoxyphényl)thiophène-3-carboxamide :

25 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 10,20 (s, 1H, NH) ; 7,47 (s, 1H, H arom.) ; 6,95 (s, 1H, H arom.) ; 6,27 (s, 1H, H arom.) ; 3,72 (s, 6H, 2CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 332,01 ; t.r. = 11,08 min.

2.2) 2,5-dichloro-N-(3,5-diméthoxyphényl)thiophène-3-carbothioamide :

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 11,96 (s, 1H, NH) ; 7,30 (s, 1H, H arom.) ; 7,25 (s, 1H, H arom.) ; 6,44 (s, 1H, H arom.) ; 3,74 (s, 6H, 2CH₃).

30 SM-CL : MH⁺ = 348,00 ; t.r. = 11,55 min.

2.3) 2-(2,5-dichlorothiën-3-yl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazole :

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ) : 7,72 (s, 1H, H arom.) ; 7,22 (s, 1H, H arom.) ; 6,73 (s, 1H, H arom.) ; 3,96 (s, 3H, CH_3) ; 3,86 (s, 3H, CH_3).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 345,94$; t.r. = 12,77 min.

5 2.4) 2-(2,5-dichlorothiën-3-yl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ) : 7,75 (s, 1H, H arom.) ; 6,31 (s, 1H, CH) ; 3,88 (s, 3H, CH_3).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 345,98$; t.r. = 11,52 min.

10 2.5) 2-(2,5-dichlorothiën-3-yl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ) : 7,72 (s, 1H, H arom.) ; 7,51 (m, 1H, NH.) ; 5,58 (s, 1H, CH) ; 3,36 (m, 2H, CH_2) ; 2,54 (m, 2H, CH_2) ; 2,20 (s, 6H, 2 CH_3).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 402,06$; t.r. = 8,42 min.

15 Exemple 3 : 2-(2,5-dichlorothiën-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : $\text{MH}^+ = 427,97$; t.r. = 8,70 min.

Exemple 4 : 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

4.1) N-(3,5-diméthoxyphényl)-4-fluorobenzamide :

20 RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ) : 10,15 (s, 1H, NH) ; 8,01 (m, 2H, H arom.) ; 7,36 (m, 2H, H arom.) ; 7,05 (m, 2H, H arom.) ; 6,26 (s, 1H, H arom.) ; 3,73 (s, 6H, 2 CH_3).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 276,17$; t.r. = 10,07 min.

4.2) N-(3,5-diméthoxyphényl)-4-fluorobenzenecarbothioamide :

25 SM-CL : $\text{MH}^+ = 292,17$; t.r. = 10,72 min.

4.3) 2-(4-fluorophényl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazole :

RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,11 (m, 2H, H arom.) ; 7,40 (m, 2H, H arom.) ; 7,22 (s, 1H, H arom.) ; 6,69 (s, 1H, H arom.) ; 3,95 (s, 3H, CH₃) ; 3,86 (s, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 290,07 ; t.r. = 11,93 min.

5 4.4) 2-(4-fluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,15 (m, 2H, H arom.) ; 7,42 (m, 2H, H arom.) ; 6,28 (s, 1H, CH) ; 3,87 (s, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 290,14 ; t.r. = 11,95 min.

10 4.5) 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,11 (m, 2H, H arom.) ; 7,48 (m, 1H, NH) ; 7,41 (m, 2H, H arom.) ; 5,57 (s, 1H, CH) ; 3,26 (m, 2H, CH₂) ; 2,55 (m, 2H, CH₂) ; 2,22 (s, 6H, 2CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 346,18 ; t.r. = 8,01 min.

15 **Exemple 5 : 2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :**

RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,12 (m, 2H, H arom.) ; 7,58 (m, 1H, NH) ; 7,41 (m, 2H, H arom.) ; 5,55 (s, 1H, CH) ; 3,41 (m, 2H, CH₂) ; 2,69 (m, 2H, CH₂) ; 2,51 (m, 2H, CH₂) ; 2,44 (m, 2H, CH₂) ; 1,70 (m, 4H, 2CH₂).

20 SM-CL : MH⁺ = 372,19 ; t.r. = 8,12 min.

Exemple 6 : 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

6.1) 2-chloro-N-(3,5-diméthoxyphényl)-6-fluorobenzamide :

25 RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 10,69 (s, 1H, NH) ; 7,53 (m, 1H, H arom.) ; 7,43 (m, 1H, H arom.) ; 7,37 (m, 1H, H arom.) ; 6,93 (m, 2H, H arom.) ; 6,29 (s, 1H, H arom.) ; 3,72 (s, 6H, 2CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 310,15 ; t.r. = 10,11 min.

6.2) 2-chloro-N-(3,5-diméthoxyphényl)-6-fluorobenzenecarbothioamide :

RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,41 (m, 2H, H arom.) ; 7,27 (m, 3H, H arom.) ; 6,46 (s, 1H, H arom.) ; 3,75 (s, 6H, 2CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 326,09 ; t.r. = 10,73 min.

5 6.3) 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazole :

RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,66 (m, 1H, H arom.) ; 7,56 (m, 1H, H arom.) ; 7,47 (m, 1H, H arom.) ; 7,30 (s, 1H, H arom.) ; 6,77 (s, 1H, H arom.) ; 3,96 (s, 3H, CH₃) ; 3,88 (s, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 324,03 ; t.r. = 11,60 min.

10 6.4) 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,69 (m, 1H, H arom.) ; 7,61 (m, 1H, H arom.) ; 7,52 (m, 1H, H arom.) ; 6,32 (s, 1H, CH) ; 3,88 (s, 3H, CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 324,03 ; t.r. = 9,23 min.

15 6.5) 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,67 (s, 1H, H arom.) ; 7,59 (m, 1H, H arom.) ; 7,55 (m, 1H, NH) ; 7,49 (m, 1H, H arom.) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 3,36 (m, 2H, CH₂) ; 2,54 (m, 2H, CH₂) ; 2,19 (s, 6H, 2CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 380,10 ; t.r. = 7,88 min.

20 Exemple 7 : 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 406,10 ; t.r. = 8,01 min.

Etude pharmacologique des composés de l'invention

Protocoles des tests

i) Mesure de l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante Cdc25C purifiée

L'activité phosphatase de la protéine MBP-Cdc25C est évaluée par la
5 déphosphorylation du 3-O-méthylfluorescéine-phosphate (OMFP) en
3-O-méthylfluorescéine (OMF) avec une détermination de la fluorescence à 475 nm du
produit de la réaction. Cet essai permet d'identifier des inhibiteurs de l'enzyme
recombinante Cdc25. La préparation de la protéine de fusion MBP-Cdc25C est décrite
dans la demande de brevet PCT WO 01/44467.

10 La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits sous un volume final de 50 µl. La
protéine MBP-Cdc25C (préparée comme décrit ci-dessus) est conservée dans le tampon
d'élution suivant : 20 mM Tris-HCl pH 7,4 ; 250 mM NaCl ; 1mM EDTA ; 1 mM de
dithiothréitol (DTT) ; 10 mM maltose. Elle est diluée à la concentration de 60 µM dans
le tampon de réaction suivant : 50 mM Tris-HCl pH 8,2 ; 50 mM NaCl ; 1 mM DTT ;
15 20% glycérol. La mesure du bruit de fond est effectuée avec le tampon sans addition de
l'enzyme. Les produits sont testés à des concentrations décroissantes à partir de 40 µM.
La réaction est initiée par l'ajout d'une solution OMFP à 500 µM finale (préparée
extemporanément à partir d'une solution stock 12,5 mM dans du DMSO 100% (Sigma
#M2629)) . Après 4 heures à 30 °C dans une plaque 384 puits à usage unique, la
20 fluorescence mesurée à DO 475 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor²
(EGG-Wallac). La détermination de la concentration inhibant de 50% la réaction
enzymatique est calculée à partir de trois expériences indépendantes. Seules les valeurs
contenues dans la partie linéaire de la sigmoïde sont retenues pour l'analyse de
régression linéaire.

25 ii) Mesure de l'activité tyrosine phosphatase de l'enzyme CD45 :

La mesure de l'activité tyrosine phosphatase de CD45 est basée sur la
déphosphorylation par CD45 du peptide pp60^{c-src}. Seul le domaine cytoplasmique de
l'enzyme purifiée humaine CD45 (acides aminés 584 à 1281, poids
moléculaire = 95 kDa) exprimé dans un système d'expression chez la levure est utilisé
30 pour la mesure. Le substrat est un peptide synthétique basé sur la séquence du domaine
régulateur négatif de pp60^{c-src}. Le phosphate libéré est mesuré par un réactif du type vert
de malachite.

La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits avec un volume final de 20 μ l. Le substrat pp60^{c-src} (P-301, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) est dilué à la concentration de 925 μ M dans le tampon de réaction suivant : 50 mM Hépès pH 7,2 ; 1 mM EDTA ; 1 mM de dithiothréitol (DTT) ; 0,05% de surfactant NP-40. La concentration finale de substrat est de 185 μ M. Les produits candidats sont testés en gamme de concentrations décroissantes à partir de 160 μ M. La réaction est initiée par l'ajout de CD45 (SE-135, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) à 15 U/ μ l (1 U = 1 pmol/min) dilué en tampon de réaction. La concentration finale d'enzyme est de 1,75 U/ μ l. Après une incubation de 1 heure à 30 °C, le réactif BIOMOL Green (AK-111, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) est ajouté sous un volume de 50 μ l / puits. Après 20 à 30 min pendant lesquelles la couleur se développe, l'absorbance à 620 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor² (EGG-Wallac). La détermination de la concentration inhibant de 50 % la réaction enzymatique est calculée à partir de trois expériences indépendantes.

iii) *Caractérisation de l'activité anti-proliférative :*

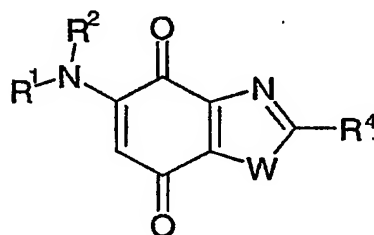
A titre d'exemple, on étudiera l'effet d'un traitement sur deux lignées de cellules humaines Mia-Paca2 et DU145 par les composés des exemples décrits précédemment. Les lignées cellulaires DU145 (cellules humaines de cancer de la prostate) et Mia-PaCa2 (cellules humaines de cancer du pancréas) ont été acquises auprès de American Tissue Culture Collection (Rockville, Maryland, USA). Les cellules placées dans 80 μ l de milieu Eagle modifié de Dulbecco (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) complété avec 10% de sérum foetal de veau inactivé par chauffage (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), 50000 unités/l de pénicilline et 50 mg/l streptomycine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), et 2 mM de glutamine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) ont été ensemencées sur une plaque de 96 puits au jour 0. Les cellules ont été traitées au jour 1 pendant 96 heures avec des concentrations croissantes de chacun des composés à tester jusqu'à 10 μ M. A la fin de cette période, la quantification de la prolifération cellulaire est évaluée par test colorimétrique en se basant sur le clivage du sel de tétrazolium WST1 par les déhydrogénases mitochondriales dans les cellules viables conduisant à la formation de formazan (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Ces tests sont effectués en double avec 8 déterminations par concentration testée. Pour chaque composé à tester, les valeurs incluses dans la partie linéaire de la sigmoïde ont été retenues pour une analyse en régression linéaire et utilisées pour estimer la concentration inhibitrice CI₅₀. Les produits sont solubilisés dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 10⁻² M et utilisés en culture avec 0,1% DMSO en final.

Résultats des tests

- a) Les composés des exemples 1 à 7 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μM sur l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante Cdc25-C purifiée.
- b) Les composés des exemples 1 à 7 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μM sur
5 la prolifération cellulaire des lignées Mia-Paca2.
- c) Les composés des exemples 1 à 7 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μM sur la prolifération cellulaire des lignées DU-145.

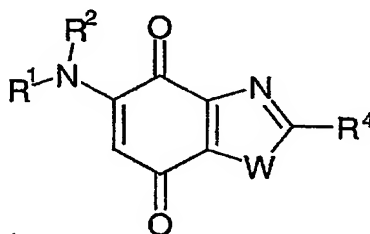
Revendications

1. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I)₁



(I)₁

ou d'un composé de formule générale (I)₂



(I)₂

dans lesquelles :

- 5 W représente un atome de soufre dans la formule générale (I)₁ et un atome d'oxygène dans la formule générale (I)₂,
- R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou un radical -CHR³⁵R³⁶ dans lequel R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyle, ou encore R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle,
- 10

- R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5
- 5 atomes de carbone,
- Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant
- 10 par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR⁷-, -CO-, -NR⁸-, -O- et -S-, R⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par
- 15 un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR⁹ et un radical NR¹⁰R¹¹, R⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R¹⁰ et R¹¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- 20 Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- R⁵ et R⁶ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -(CH₂)_n-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6,
- ou R⁵ représentant un radical alkoxycarbonyle, haloalkoxycarbonyle ou
- 25 aralkoxycarbonyle et R⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
- ou encore R⁵ et R⁶ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹²R¹³-, -O-, -S- et -NR¹⁴-, R¹² et R¹³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un
- 30 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R¹⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- R² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;
- 35 ou encore R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹⁵R¹⁶-, -O-, -S- et -NR¹⁷-, R¹⁵ et R¹⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un

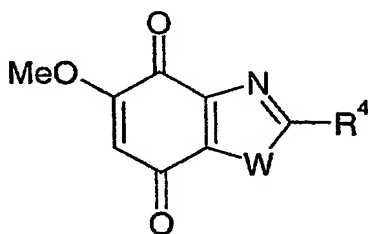
atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; et

- R^4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$, ou bien R^4 représente un radical
- 5 aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou $NR^{37}R^{38}$, ou encore R^4 représente un radical phényle possédant deux substituants qui forment ensemble un radical méthylènedioxy ou éthylènedioxy,
- 10 R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un
- 15 radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{23} et un radical $NR^{24}R^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24} et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
 R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocyclé de 4 à 7
- 20 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{26}R^{27}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{28}-$, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle
- 25 éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
 R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un
- 30 radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{29} et un radical $NR^{30}R^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30} et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
 R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 35 ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{32}R^{33}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{34}-$, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un

atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

- 5 R^{37} et R^{38} étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^{37} et R^{38} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{39}R^{40}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{41}-$, R^{39} et R^{40} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un
- 10 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{41} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale (A)



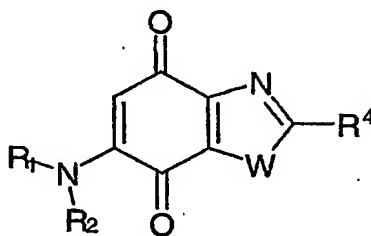
(A)

- 15 dans laquelle W représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène et R^4 a la même signification que dans la formule générale (I)₁ ou (I)₂ avec une amine de formule générale R^1R^2NH dans un solvant protique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule générale (I)₁ ou (I)₂ est tel que :

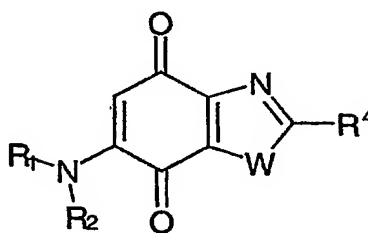
- R^1 représente un radical $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$;
- 20 • R^2 représente un atome d'hydrogène ; et
- R^4 représente un radical alkyle ou encore un radical phényle, pyridyle, thiényl ou furannyle éventuellement substitué par 1 à 4 atomes halogènes ou par un radical $NR^{37}R^{38}$.

3. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I)₃



(I)₃

ou d'un composé de formule générale (I)₄



(I)₄

dans lesquelles :

W représente un atome de soufre dans la formule générale (I)₃ et un atome d'oxygène dans la formule générale (I)₄,

R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou un radical -CHR³⁵R³⁶ dans lequel R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyne, ou encore R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle,

R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,

X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N

et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR⁷-, -CO-, -NR⁸-, -O- et -S-, R⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y

5 représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR⁹ et un radical NR¹⁰R¹¹, R⁹ représentant un atome

10 d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R¹⁰ et R¹¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

R⁵ et R⁶ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle,

15 aralkyle ou -(CH₂)_n-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6,

ou R⁵ représentant un radical alkoxycarbonyle, haloalkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle et R⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

ou encore R⁵ et R⁶ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

20 l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹²R¹³-, -O-, -S- et -NR¹⁴-, R¹² et R¹³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R¹⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment

25 parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

ou encore R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹⁵R¹⁶-, -O-, -S- et

30 -NR¹⁷-, R¹⁵ et R¹⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; et

R⁴ représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH₂-COOR¹⁸, -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ ou -CH₂-NR²¹R²², ou bien R⁴ représente un radical

35 aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR³⁷R³⁸, ou encore R⁴ représente un radical phényle

possédant deux substituants qui forment ensemble un radical méthylènedioxy ou éthylènedioxy,

R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le
5 groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{23} et un radical $NR^{24}R^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24}
10 et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{26}R^{27}-$, $-O-$, $-S-$ et
15 $-NR^{28}-$, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le
20 groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{29} et un radical $NR^{30}R^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30}
25 et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

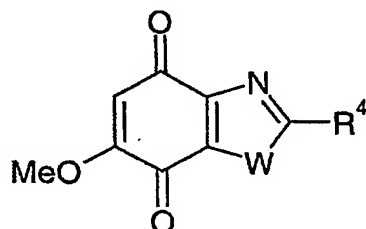
R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{32}R^{33}-$, $-O-$, $-S-$ et
30 $-NR^{34}-$, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome
35 halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R^{37} et R^{38} étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^{37} et R^{38} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{39}R^{40}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{41}$ -, R^{39} et R^{40} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{41} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- 5 ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale (K)



(K)

dans laquelle W représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène et R^4 a la même signification que dans la formule générale (I)₃ ou (I)₄ avec une amine de formule générale R^1R^2NH dans un solvant protique.

- 10 4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le composé de formule générale (I)₃ ou (I)₄ est tel que :

- R^1 représente un radical $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$;
- R^2 représente un atome d'hydrogène ; et
- R^4 représente un radical alkyle ou encore un radical phényle, pyridyle, thiényl ou furannyle éventuellement substitué par 1 à 4 atomes halogènes ou par un radical $NR^{37}R^{38}$.

15

5. Composé de formule générale (I)₁ tel que défini à la revendication 1 choisi parmi les composés suivants :

- 2-(2,6-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

20

- 2-(2,5-dichlorothiényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 2-(2,5-dichlorothiényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5 - 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- ou sel d'un de ces derniers.
6. A titre de médicament, un composé choisi parmi les composés de la revendication 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces composés.
- 10 7. Utilisation d'un composé selon la revendication 5, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces composés, pour préparer un médicament destiné à traiter le cancer.
- 15 8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le cancer est choisi parmi le cancer du sein, les lymphomes, les cancers du cou et de la tête, le cancer du poumon, le cancer du colon, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.
9. A titre de produit industriel nouveau, un composé de formule générale (A) tel que défini à la revendication 1,
- étant entendu toutefois que si W représente un atome de soufre alors R^4 n'est pas méthyle,
- 20 ou un sel de ce dernier.
10. A titre de produit industriel nouveau, un composé de formule générale (K) tel que défini à la revendication 1,
- étant entendu toutefois que si W représente un atome de soufre alors R^4 n'est pas le groupe phényle,
- 25 ou un sel de ce dernier.

reçue le 18/07/03



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235°02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

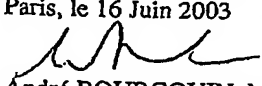
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		RS 337 - ER/MM	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0307648	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Benzothiazole-4,7-diones et benzooxazole-4,7-diones substituées en position 5 ou 6 et leurs procédés de préparation			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) 42 rue du Docteur Blanche 75016 PARIS FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		GALCERA CONTOUR	
Prénoms		Marie-Odile	
Adresse	Rue	2 allée Jacques Anquetil	
	Code postal et ville	91070	BONDOUFLE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LAVERGNE	
Prénoms		Olivier	
Adresse	Rue	9 Allée de la Butte de Rheims	
	Code postal et ville	91120	PALaiseau
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Paris, le 16 Juin 2003			
 André BOURGOUIN, Mandataire			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

PCT/FR2004/001578

